

Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Johannes Gutenberg - Universität zu Mainz.

Direktor: Prof. Dr. med. H. P. Wolff.

Vergleichende ergometrische Untersuchungen über
die Beeinflussung der Leistungsfähigkeit des
Herzens durch die Beta - Rezeptorenblockierenden
Substanzen Propranolol und Alprenolol.

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medi-
zinischen Fakultät der Johannes Gutenberg - Uni-
versität zu Mainz vorgelegt von

Heinrich Baer
aus Varel/Oldenburg

Mainz 1973



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Johannes Gutenberg - Universität zu Mainz.

Direktor: Prof. Dr. med. H. P. Wolff.

Vergleichende ergometrische Untersuchungen über
die Beeinflussung der Leistungsfähigkeit des
Herzens durch die Beta - Rezeptorenblockierenden
Substanzen Propranolol und Alprenolol.

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medi-
zinischen Fakultät der Johannes Gutenberg - Uni-
versität zu Mainz vorgelegt von

Heinrich Baer
aus Varel/Oldenburg

Mainz 1973



Referent: Prof. Dr.med. H. Spitzbarth
Korreferent: Prof. Dr.med. H. P. Wolff
Fachbereichs-Dekan: Prof. Dr.med. J. Fischer

Inhaltsverzeichnis

	Seite:
I Entwicklung der Rezeptorentheorie	1
II Die adrenergen Rezeptoren	2
1) Der Rezeptor und seine Überträger- substanz	2
2) α -und β -Rezeptoren und ihre Blockade	3
3) Wirkung der α -Rezeptorenblocker	8
4) Wirkung der β -Rezeptorenblocker	9
5) Fragestellung	14
III Untersuchungsmethodik	
1) Untersuchungsgut	14
2) Messungen	14
3) Untersuchungsablauf	15
IV Ergebnisse	20
V Diskussion	22
VI Zusammenfassung	27
VII Graphischer und tabellarischer Anhang	28
VIII Literaturverzeichnis	42

VERGLEICHENDE ERGOMETRISCHE UNTERSUCHUNGEN ÜBER
DIE BEEINFLUSSUNG DER LEISTUNGSFÄHIGKEIT DES
HERZENS DURCH DIE BETA-REZEPTORENBLOCKIERENDEN
SUBSTANZEN PROPRANOLOL UND ALPRENOLOL.

I Geschichte der Rezeptoren und ihre Blockade

Die rezeptorenblockierenden Substanzen gehören einer relativ jungen Gruppe von Pharmaka an. Ihre Entwicklung nahm ihren Anfang im Jahre 1906, als DALE (12) feststellte, dass Mutterkornalkaloide zwar die exzitatorischen Effekte der sympathomimetischen Amine hemmen kann, nicht jedoch deren inhibitorische Wirkung. Daraus schloss er, dass für die exzitatorische wie auch für die inhibitorische Wirkung zwei verschiedene Rezeptoren verantwortlich seien.

Der Begriff "Rezeptor" ist allerdings schon älter. Er geht auf LANGLEY und PAUL von EHRLICH (1854-1915) zurück, die das Vorhandensein von spezifischen Zelloberflächenstrukturen für die Bindung und Reaktion mit Pharmaka postulierten und diese Zellstrukturen "Rezeptoren" nannten (50).

Allerdings gelang erst AHLQUIST (3) im Jahre 1948 mit Hilfe von verschiedenen sympathomimetischen Substanzen und deren unterschiedlicher Wirkung auf verschiedene Erfolgsorgane die noch heute bestehende Einteilung der adrenergen Rezeptoren in α - und β -Rezeptoren.

Danach folgte die Entwicklung spezifischer Hemmstoffe. Es fand z.B. das Dihydroergocornin (Hydergin R) als α -Rezeptorenblocker Anwendung und 1958 schliesslich fanden POWELL und SLATER (54) mit Dichlorisoproterenol den ersten selektiven β -Rezeptorenblocker.

Zurzeit wird versucht, rezeptorenblockierende Substanzen mit geringeren Nebenwirkungen und grösserer Wirkungsstärke sowie mit einer Organspezifität zu entwickeln.

II Die adrenergen Rezeptoren

II 1) Der Rezeptor und seine Überträgersubstanz

Bis heute ist es nicht gelungen, die spezifischen Zelloberflächenstrukturen der Rezeptoren aufzuklären. So ist die einzige Möglichkeit der Rezeptorenbeschreibung die Charakterisierung der spezifischen Reizantworten bei einer Reaktion mit einem definierten Agonisten (5, 50, 51).

Dieser Agonist, auch Überträgersubstanz genannt, muss zwei Bedingungen erfüllen. Erstens muss er eine Affinität zum Rezeptor haben, d.h. er muss eine Bindung mit ihm eingehen, und zweitens muss er eine "intrinsic activity" besitzen; diese ist für die Reizantwort verantwortlich.

Der Antagonist dagegen, also der Rezeptorenblocker, besitzt zwar eine Affinität aber keine "intrinsic activity". Er geht also eine Bindung ein, kann aber zu keiner Reaktion führen (50).

Diese Antagonisten führen zu einer kompetitiven Hemmung und je nach ihrer Affinität erfolgt eine mehr oder weniger starke Verdrängung des Agonisten (Abb. 1).

Es ergibt sich eine Verschiebung der Konzentrations-Wirkungskurve nach links (50).

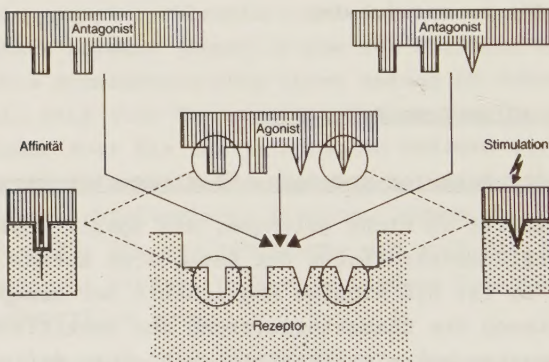


Abb. 1: Modell für die Interaktion zwischen Rezeptor und Wirkstoff (nach K. Saameli (58)).

II 2) α - und β -Rezeptoren und ihre Blockade

Im sympathischen Nervensystem erfolgt die Reizleitung durch die Überträgersubstanzen Adrenalin, Noradrenalin und Isoproterenol.

Am Beispiel der glatten Muskulatur kann man zeigen, dass Noradrenalin nur Agonist zu den α -Rezeptoren ist, während Isoproterenol mit β -Rezeptoren eine Bindung eingeht. Adrenalin vermag sowohl α - wie auch β -Rezeptoren zu stimulieren (Abb. 2).

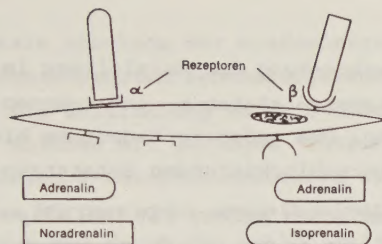


Abb. 2. Schematische Darstellung der adrenergen α - und β -Rezeptoren einer Gefäßmuskulaturzelle und ihrer Interaktionsmöglichkeiten mit Noradrenalin, Adrenalin und Isoprenalin (nach Lydtin, 1967). (40)

Die Wirkung der α -Rezeptoren an der glatten Muskulatur besteht in einer Kontraktion, die β -Rezeptorenerregung bewirkt eine Erschlaffung.

Am menschlichen Herzen ist die Situation etwas schwieriger als an der glatten Muskulatur. Hier wirken alle drei Überträgersubstanzen auf die β -Rezeptoren und führen zu einer Aktivierung, also zu einer positiv inotropen, positiv chronotropen und positiv dromotropen Wirkung (Abb. 3).

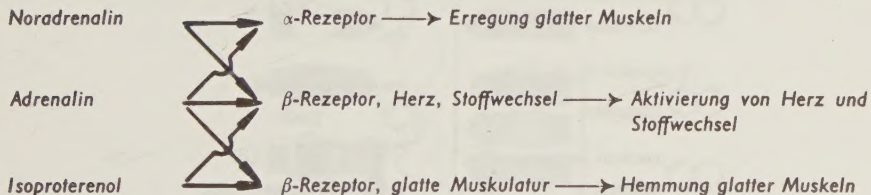
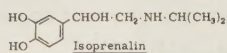
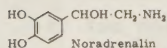
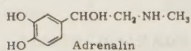


Abb. 3. Angriffspunkte der adrenergen Überträgersubstanzen (nach G. Kuschinsky und H. Lüllmann (33)).

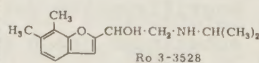
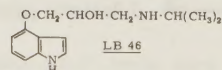
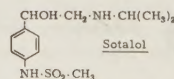
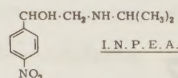
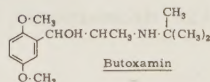
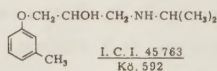
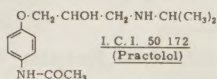
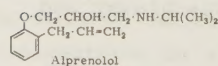
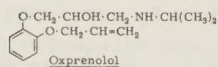
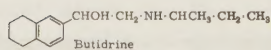
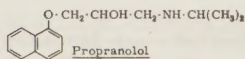
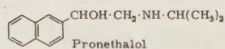
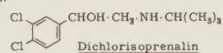
Für die Unterbrechung der Reizleitung im sympathischen Nervensystem stehen α - und β -Rezeptorenblocker zur Verfügung. Die grössere Bedeutung hiervon haben die β -rezeptorenblockierenden Substanzen.

In ihrem chemischen Aufbau ist bei allen β -Rezeptorenblockern eine Ähnlichkeit mit den adrenergen Überträgerstoffen zu erkennen. Diese chemische Übereinstimmung ist für die Affinität verantwortlich (4, 18, 58).

A.



B.



Da eine totale Blockade der β -adrenergen Stimulation zu unerwünschten Nebenerscheinungen führen kann, geht die Entwicklung neuer β -Rezeptorenblocker zu solchen mit geringer "intrinsic activity" hin. Mit diesen β -Rezeptorenblockern wird der unkontrollierbare körpereigene sympathomimetische Antrieb ausgeschaltet und durch die wohldosierte "intrinsic activity" des β -Rezeptorenblockers ersetzt. Hier sind die schon im Handel befindlichen Präparate wie z.B. Alprenolol (Aptin^R), LB 46 (Visken^R), Oxyprenolol (Trasicor^R) oder KÖ 592 (Doberol^R) zu erwähnen (1, 2, 32, 41, 43, 56).

Neben der direkten β -rezeptorenblockierenden Wirkung und der "intrinsic activity" muss noch die membranabdichtende, antiarrhythmische und lokalanästhetische Wirkung genannt werden. Daneben gibt es noch organspezifische β -Rezeptorenblocker (Schema in Abb. 4, (41)).

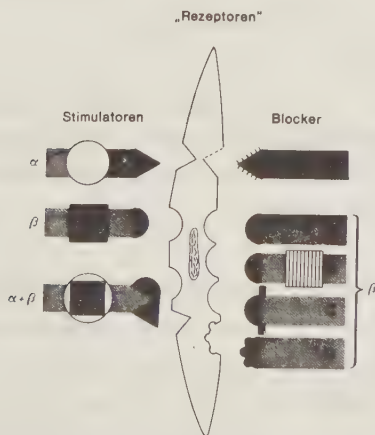


Abb.4 Schematische Darstellung der Beziehungen von Stimulatoren und Antagonisten (Blockern) zu den Rezeptoren der Zelle eines Erfolgsorgans. Endständig (●, ▲, ■) Symbole des haptophoren, in der Mitte des pharmakophoren Strukturanteils (Kreise = α -adrenerg, Vierecke = β -adrenerg). Schraffierung bedeutet Abschwächung des β -adrenergen Strukturanteils. α -Rezeptorenblocker nicht kompetitiv wirksam (■), strukturell nur geringe Verwandtschaft zu α -Stimulatoren. Wirkungsspektrum der bis heute verfügbaren kompetitiv, spezifisch und reversibel wirkenden β -Rezeptorenblocker: (A—D); A: „reiner“ Blocker (z. B. MJ 1999); B: Blocker mit „intrinsic“ adrenerger Wirkung; C: Blocker mit „membranabdichtender“, nicht-spezifischer antiarrhythmischer (= lokalanästhetischer?) Wirkung; D: Organspezifischer Blocker. r' = organspezifischer β -Receptor (nach LYDTIN 1969)

Den im Handel befindlichen β -Rezeptorenblockern kann eine oder mehrere Wirkungsweisen zugeordnet werden, wie aus Tabelle 1 hervorgeht.

Tabelle 1: β -Rezeptorenblocker (im Handel oder in experimenteller Prüfung).

	A	B	C	D	LW	WS
Dichlorisoprenalalin	+	+++	+	—	+	0,1
Pronethalol	+	+++	+	—	+	0,1
I. C. I. 45.763 (Kö 592)	+	+++	+	—	+	1,0
Oxprenolol (Trasicor)	+	+++	+	—	+	2,0
Alprenolol (Aptin)	+	+++	+	—	+	1,0
D-Alprenolol	(—)	+	+	—	+	0,01
L-Alprenolol	+	+	+	—	+	2,0
Propranolol (Dociton, Inderal)	+	—	+	—	+	1,0
D-Propranolol	(—)	—	+	—	+	0,01
L-Propranolol	+	—	+	—	+	2,00
Butidrine (Recetan)	+	—	+	—	+	0,1
I. N. P. E. A.	+	+	— ?	—	?	0,04
D-I. N. P. E. A.	(—)	+	— ?	—	?	
L-I. N. P. E. A.	+	+	— ?	—	?	(0,08)
Sotalol	+	—	—	—	—	0,1
Practolol (Eraldin)	+	+	—	Herz	—	0,3—0,5 ?
Butoxamin	+	—	—	Stoffwechsel, periphere Gefäße ?	?	
KL 255 (Sanol)	+					
LB 46 (Sandoz)	+	+	(+)	—		5,0
Ro. 3/3528 (La Roche)	+	(+)	+	—		
Du. 21445 (Philips-Duphar)	+					

A - D s. Legende zu Abb. 4, LW: lokalanästhetische Wirkung, WS: relative β -blockierende Wirkstärke (nach H. Lydtin, (41)).

Die Angriffspunkte des sympathischen Nervensystems lassen sich zusammen mit dem Rezeptortyp und der Reizantwort in einer Tabelle darstellen (Tabelle 2)

Tabelle 2:

Erforgsorgan	Rezeptortyp	Reaktion
Herz		
Sinusknoten	β_1	Herzfrequenz gesteigert
AV-Knoten	β_1	Überleitung beschleunigt
Vorhofsmuskulatur	β_1	Kontraktionskraft gesteigert
Kammermuskulatur	β_1	Kontraktionskraft gesteigert
Gefäßmuskulatur		
a) Skelettmuskel		
Widerstandsgefäße	α	Konstriktion
	β_2	Dilatation
Kapazitätsgefäße	α	Konstriktion
b) Haut, Schleimhaut	α	Konstriktion
c) Mesenterialgefäße	α	Konstriktion
Darm	α und β_1	Erschlaffung
Bronchialmuskulatur	β_2	Erschlaffung
M. dil. pupillae, Pilomotoren	α	Kontraktion
Milz, Vas deferens		
Stoffwechsel		
Leber	$\alpha^*)$	Glykogenolyse
Skelettmuskel	β_2	Glykogenolyse
Fettgewebe	β_1	Lipolyse
Grundumsatz	β_1	Steigerung

Durch Aktivierung von adrenergen α - und β -Rezeptoren ausgelöste Wirkung sympathomimetischer Amine (nach E. Muscholl, (50)).

II 3) Wirkung der α -Rezeptorenblocker

Die α -Rezeptorenblocker hemmen die stimulierenden Reize des Sympathikus auf die glatte Muskulatur, z.B. Gefäßmuskulatur. Auf die Herzerregung aber haben sie keinen Einfluss.

Die Hauptindikation für die Anwendung dieser Rezeptorenblocker sind die peripheren Durchblutungsstörungen. Der Therapieerfolg ist aber nur bei Gefäßspasmus gegeben, nicht aber bei morphologischen Gefäßwandveränderungen.

In der Schocktherapie werden α -Rezeptorenblocker in der Zentralisationsphase eingesetzt, dabei muss allerdings gleichzeitig auf eine ausreichende Volumenssubstitution geachtet werden.

Die krisenhaften Blutdrucksteigerungen beim Phäochromocytom können mit α -Rezeptorenblockern z.B. Phentolamin (Regitin^R) beherrscht werden (50).

II 4) Wirkung der β -Rezeptorenblocker

Das menschliche Herz wird in seiner Arbeitsleistung unter anderem vom vegetativen Nervensystem beeinflusst, wobei der Sympathikus die stimulierende und der Vagus die hemmende Wirkung ausübt. Dies gilt aber in erster Linie für das Froschherz und nicht für die menschlichen Herzventrikel. Es ist deshalb nicht auszuschliessen, dass die Ventrikelkontraktilität nur durch einen mehr oder weniger hohen Sympathikotonus gesteuert wird (17, 20). Einem pathologisch erhöhtem Sympathikotonus sind die menschlichen Herzventrikel schutzlos preisgegeben. Diesen "Fehler der Natur" können die β -Rezeptorenblocker beheben. Die Indikationen für die Therapie mit β -Rezeptorenblockern lassen sich in drei Gruppen aufgliedern (5):

- 1) Überhöhter sympathomimetischer Antrieb.
- 2) Überhöhte Empfindlichkeit des Erfolgsorgans auf normalen Sympathikotonus.
- 3) Normaler sympathomimetischer Antrieb bei vorgeschädigtem Erfolgsorgan.

Am Herzen wirken die β -Rezeptorenblocker negativ chronotrop durch Bremsung der Sinusknotenfrequenz mit Senkung der Herzfrequenz (15, 44, 51) und negativ dromotrop durch AV-Überleitungsverlängerung (38).

Die negativ inotrope Wirkung wird unter anderem durch die unspezifische membranabdichtende Wirkung mit Behinderung des Einstroms für Calciumionen in die Myokardfaser erklärt (7, 20). Diese Wirkung kann durch die Gabe von Calciumionen oder von Digitalisglykosiden aufgehoben werden (41).

Das Herzschlagvolumen bleibt unverändert, jedoch sinkt infolge der Herzverlangsamung auch das Herzminutenvolumen ab (44, 50).

Wie auch bei einer Herzinsuffizienz wird unter dem Einfluss von β -Rezeptorenblockern ein Anstieg des enddiastolischen Druckes im Herzventrikel gefunden. Dieser Befund berechtigt zur Annahme, dass β -Rezeptorenblocker eine Herzinsuffizienz zu erzeugen vermögen (18, 20, 21, 30, 36, 52, 57).

Röntgenologisch findet sich eine Vergrößerung des Herzschattens, die in gleicher Weise interpretiert werden darf (21, 36, 44, 62).

Bei einer Belastung mit Erhöhung des sympathikotonen Antriebes werden unter der Wirkung von β -Rezeptorenblockern geringere Anstiege der Herzparameter, wie z.B. Frequenz, Blutdruck und Herzminutenvolumen gefunden. Daraus resultiert eine "Ökonomisierung" wenn auch gleichzeitig die maximale Leistungsfähigkeit eingeschränkt wird (5, 35, 66).

Das Herz kann sich zwar ohne Steuerung des Sympathikus in geringem Umfang an eine Belastung anpassen; es besteht aber die Gefahr, dass bei plötzlicher Belastung es zu einer Herzinsuffizienz kommt, wenn nicht gleichzeitig ein sympathikotoner Antrieb in ausreichendem Masse erfolgt (19, 24, 32, 51, 63).

Die lokalanästhetische oder chinidinartige Wirkung besitzen mit Ausnahme des cardioselektiven β -Rezeptorenblocker Practolol alle Pharmaka dieser Gruppe (41, 43, 59). Die antiarrhythmische Wirkung wird dieser Eigenschaft zugesprochen (51).

Die Gefäße des muskulären Typs erfahren durch β -Rezeptorenblockade eine leichte Tonuserhöhung. Der systolische Blutdruck sinkt jedoch trotz Tonuserhöhung infolge gleichzeitiger Abnahme des Herzminutenvolumens ab, während der diastolische Blutdruck nicht beeinflusst wird (18, 53).

Die β -Rezeptorenblocker bewirken an der Bronchialmuskulatur eine Kontraktion, die eine Erhöhung des Atemwiderstandes zur Folge hat. Asthmatiker können dadurch gefährdet werden. Lediglich wenige Präparate wie z.B. Alprenolol und Practolol besitzen diese bronchokonstriktorische Wirkung nicht in diesem Masse (29, 59).

Als Antidot bei Überdosierung eignet sich z.B. Isoprotenerol (Aludrin^R) und Orciprenalin (Alupent^R) wegen ihrer sympathomimetischen Wirkung und Glucagon infolge positiv inotroper Wirkung (13, 24).

Klinische Anwendung der β -Rezeptorenblocker:

Das hyperkinetische Herzsyndrom mit Tachycardie, Blutdruckerhöhung sowie subjektiven Symptomen, die auf erhöhten adrenergen Tonus zurückzuführen sind, stellen eine wichtige Indikation der β -Rezeptorenblocker dar. Es kann unter Umständen eine völlige Normalisierung der Herzkreislaufsituation erreicht werden (5, 34, 39, 41, 56, 60).

Das Angina pectoris-Syndrom, als Ausdruck einer Coronarinsuffizienz mit einem Missverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und Sauerstoffangebot ist ein weiteres Indikationsgebiet der β -Rezeptorenblockade, da sie eine Senkung der Herzarbeit und somit eine Verminderung des Sauerstoffbedarfs bewirken.

Die Therapie führt beim Patienten einerseits zu einer Minderung der Anfallhäufigkeit, der Anfallsdauer und des Nitroglycerinbedarfs sowie andererseits bei Belastung zu einer Steigerung der Leistungsfähigkeit. Im EKG ist ein Rückgang der ST-Senkung festzustellen (1, 18, 20, 29, 30, 31, 35, 36, 41, 42, 50, 52, 53, 59, 62).

Dabei kann die additive Wirkung des Nitroglycerins und β -Rezeptorenblocker genutzt werden (29). Weitere Indikationsgebiete der β -Rezeptorenblocker sind alle mit pathologisch erhöhtem Sympathikotonus einhergehenden Rhythmusstörungen. Hier spielt neben der spezifischen Rezeptorenblockade noch die membranstabilisierende Wirkung dieser Pharmaka eine Rolle (7, 43, 50).

In Tabelle 3 sind die wichtigsten Indikationen der Therapie mit β -Rezeptorenblockern zusammengefasst.

Tabelle 3: Indikationen für die Therapie mit β -Rezeptorenblockern (5, 7, 16, 17, 24, 27, 32, 41, 51, 56, 60).

Hyperkinetische Herzsyndrom

Angina pectoris

Sinustachykardie

Rhythmusstörungen infolge heterotoper Reizbildung
z.B. bei

Narkose

Überdigitalisierung

Herzinfarkt

Herzkatheteruntersuchung

Hyperthyreose

Phäochromocytom vor allem präoperativ

Idiopathische hypertrophische subvalvoläre

Aortenstenose.

Tabelle 4: Kontraindikationen der Therapie mit β -Rezeptorenblockern (5, 24, 32, 40, 41, 42, 50, 66).

Manifeste Herzinsuffizienz
Reizleitungsstörungen
Obstruktion der Atemwege (Asthma bronchiale)
Neigung zur Hypoglykämie
Bradycarde Rhythmusstörungen
Pulmonale Hypertonie
Arterielle Hypotonie
Schock mit Flüssigkeitsverlust
1. - 3. Schwangerschaftsmonat

Tabelle 5: Nebenwirkungen der Therapie mit β -Rezeptorenblockern (5, 24, 32, 41, 42, 50, 59, 65).

- a) unspezifisch: Brechreiz, Erbrechen, Müdigkeit, Schlaflosigkeit, Sehstörungen, Schwindel, Desorientiertheit, Hautausschlag
- b) spezifisch: Blutdrucksenkung, Pulsverlangsamung, Herzinsuffizienz

Bei gleichzeitiger ausreichender Digitalisierung ist die Herzinsuffizienz nicht unbedingt als absolute Kontraindikation bei der Therapie mit β -Rezeptorenblockern anzusehen (5, 13).

II 5) Fragestellung

Die Pharmakologen sind bestrebt, immer selektiver wirkende β -Rezeptorenblocker ohne negativ inotrope Wirkung zu entwickeln.

Die vorliegende Arbeit ist ein Versuch, die unterschiedliche Wirkung des gut erforschten Propranolol im Vergleich zu einem β -Rezeptorenblocker mit β -rezeptorenstimulierender Eigenwirkung, in diesem Fall Alprenolol, festzustellen.

III Untersuchungsmethodik

III 1) Untersuchungsqu

Zur Untersuchung stellten sich neun gesunde Studenten freiwillig zur Verfügung. Ihr Alter betrug 20 bis 26 Jahre (Mittelwert 23,1 Jahre) und ihr Körpergewicht lag zwischen 63 und 87 kg (Mittelwert 75,7 kg). Alle Probanden waren sportlich trainiert.

III 2) Messungen

Folgende Parameter wurden direkt während dem Versuch gemessen:

- 1) Systolischer Blutdruck
(mm Hg, nach Riva-Rocci-Korotkoff)
- 2) Diastolischer Blutdruck
(mm Hg, nach Riva-Rocci-Korotkoff)

Aus dem gemessenen Blutdruck und dem gleichzeitig abgeleiteten EKG liessen sich die folgenden Parameter bestimmen:

- | | |
|---|--|
| 3) Blutdruckamplitude | (mm Hg) |
| 4) Herzfrequenz | (Schläge pro Minute) |
| 5) PQ-Zeit | (in 1/100 Sekunden) |
| 6) Leistungspulssumme | (Summe aller Pulsschläge
über dem Ruhewert während
der Belastung) |
| 7) Erholungspulssumme | (Summe der Pulsschläge
über dem Ruhewert während
der Erholungsphase) |
| 8) Reduziertes Amplituden-Frequenz-Produkt. | |

III 3) Untersuchungsablauf

Vor Beginn der Versuche wurden alle Probanden einer kardiologischen Untersuchung unterzogen. Es wurden hierzu anamnestiche, auskultatorische und elektrokardiographische Befunde ausgewertet, womit die Erfassung möglicher Kontraindikationen für die Gabe von β -Rezeptorenblockern gewährleistet sein sollte.

Die Probanden wurden dann in drei Gruppen zu je drei zufällig aufgeteilt.

Durch die weitere Versuchsplanung wurde erreicht, dass

- jeder Proband jedes Medikament und Placebo erhielt
- jedes Medikament sowie Placebo gleich häufig an erster, zweiter und dritter Stelle gegeben wurde
- jedes Medikament und Placebo gleich häufig an jedem Wochentag und zu jeder Uhrzeit verabreicht wurde.

Vergleiche hierzu den Versuchsplan in Tabelle 6.

Tabelle 6: Versuchsplan

<u>Gruppe</u>	<u>Tag</u>	<u>Zeit 1</u>	<u>Zeit 2</u>	<u>Zeit 3</u>
I	1	1 (1)	2 (2)	3 (3)
	2	2 (1)	3 (2)	1 (3)
	3	3 (1)	1 (2)	2 (3)
II	1	5 (2)	6 (3)	4 (1)
	2	6 (2)	4 (3)	5 (1)
	3	4 (2)	5 (3)	6 (1)
III	1	9 (3)	7 (1)	8 (2)
	2	7 (3)	8 (1)	9 (2)
	3	8 (3)	9 (1)	7 (2)

Legende zum Versuchsplan

Tag 1	Montag
Tag 2	Mittwoch
Tag 3	Freitag

1 - 9 Probandenfolge

(1)	Alprenolol (Aptin R)
(2)	Placebo
(3)	Propranolol (Dociton R)

Zeit 1	16.00 h
Zeit 2	18.00 h
Zeit 3	20.00 h

Zur Untersuchung diente:

- ein Fahrradergometer der Firma Dargatz
(auch für Tretarbeit im Liegen geeignet)
- ein EKG-Gerät "Atlas 6/6" der Atlaswerke
Bremen
- ein Blutdruckmessgerät "Erkameter"
- ein Schlauchstethoskop

Vor der Gabe des jeweiligen Versuchspräparates wurde der systolische und der diastolische Blutdruck gemessen, wobei die deutliche Minderung des Korotkowschen Geräusches als diastolischer Wert festgelegt wurde. Mit bipolaren Brustwandelektroden, deren Lage in etwa den von Nehb angegebenen Punkten entsprach, wurde das EKG registriert (45,55).

Nach diesen Messungen erfolgte die orale Verabreichung des jeweiligen Versuchspräparates in Form eines Blindversuches. Dabei erhielt der Proband an jeweils einem Tag 100 mg Alprenolol (Aptin^R), 40 mg Propranolol (Dociton^R) oder Placebo. Die Dosierungen der beiden β -Rezeptorenblocker gilt bei oraler Gabe als äquieffektiv (1). Nach 45 Minuten erfolgte eine erneute Messung des Blutdruckes und eine EKG-Aufzeichnung. Diese Werte sind in den graphischen Darstellungen mit M gekennzeichnet und dienen für die Berechnungen als Ausgangswert.

Während der 6 Minuten langen Belastung mit 100 Watt wurde das Fahrradergometer im Liegen getreten, um eine Blutdruckmessung zu ermöglichen. Die Manschette des Messgerätes war am linken Oberarm befestigt. Die Messungen und EKG-Registrierungen erfolgten in minütlichem Abstand.

Nach der Belastungsphase wurden so lange weitere Messungen vorgenommen, bis die Ausgangswerte wieder erreicht waren.

Alle Messwerte sowie die aus dem EKG ermittelten Parameter wurden in einen Erhebungsbogen übertragen, der so angelegt war, dass eine möglichst einfache statistische Auswertung möglich wurde (Abb. 5). Nach der Übertragung der Werte auf Lochkarten erfolgte die Auswertung der statistischen Sicherung durch das Institut für medizinische Statistik und Dokumentation in Mainz.

Es wurde in der vorliegenden Arbeit eine dreifache Varianzanalyse zur statistischen Auswertung der gemessenen Untersuchungsergebnissen durchgeführt. Methode und Modell dieser Auswertung sind z.B. in dem Buch von Brownlee (11) und der Arbeit von Dudeck (14) beschrieben. Auf eine ausführliche Darstellung der Rechengvorgänge kann daher verzichtet werden.

Name:

Lochkartennummer A1

Probandennummer ☐ Medikament ☐ Tag ☐ Uhrzeit ☐

	Herzfrequenz	PQ-Zeit	Blutdruck		Leistungs-	Erholungs-
			Syst.	Diast.	Amplit.	Pulssumme
1.) Ruhelage						
2.) 45' nach oraler Gabe des Medikamentes						
3.) 100 Watt Belastung						
1' 47						
	Codenummer					
	Lochkartenkopf					<u>A2</u>
2' 7						
3' 27						
4' 47						
	Codenummer					
	Lochkartenkopf					<u>A3</u>
5' 7						
6' 27						
4.) Erholungsphase						
1' 47						
	Codenummer					
	Lochkartenkopf					<u>A4</u>
2' 7						
3' 27						
5' 47						
	Codenummer					

Abb. 5 Statistischer Erhebungsbogen

IV Ergebnisse

Herzfrequenz:

45 Minuten nach der oralen Gabe der Testsubstanzen trat bei Propranolol und Alprenolol eine Senkung der Herzfrequenz um 6 - 7 Schläge pro Minute ein, während bei der Gabe von Placebo keine Veränderung beobachtet werden konnte. Bei der anschliessenden 6 minütigen Belastung mit 100 Watt stieg die Frequenz unter beiden β -Rezeptorenblockern weniger hoch an als nach Gabe des Placebo. Die Differenz lag bei 14 Schlägen pro Minute und konnte mit Hilfe der Varianzanalysen auf dem $p < 0,05$ -Niveau gesichert werden. Mit dem TUKEY-Test konnte dieser Effekt als Unterschied zwischen Propranolol und Placebo genauer lokalisiert werden (Tabelle 7). Wie der Kurvenverlauf zeigt, ist die Wirkung von Alprenolol ebenfalls deutlich erkennbar, lässt sich jedoch nicht statistisch sichern. Zwischen den beiden β -Rezeptorenblockern ist kein wesentlich unterschiedliches Verhalten festzustellen. (Abb. 6).

Systolischer Blutdruck:

Der Ruhewert des systolischen Blutdruckes sank im Mittel bei Propranolol um 9 mm Hg und bei Alprenolol um 4 mm Hg ab, während der Wert bei Gabe des Placebo konstant blieb. Nach der 6 minütigen Belastung war der systolische Blutdruck bei vorheriger β -Rezeptorenblockade um 14 mm Hg weniger angestiegen (8 %) als beim Versuch mit Placebo. Dieser geringere Anstieg war nach der Varianzanalyse signifikant ($p < 0,01$) und konnte mit dem TUKEY-Test für beide β -Rezeptorenblocker gegenüber Placebo bewiesen werden. Zwischen Propranolol und Alprenolol war kein Unterschied statistisch zu sichern (Tabelle 8, Abb. 7).

Diastolischer Blutdruck:

Das Verhalten des diastolischen Blutdruckes zeigt in allen Versuchsphasen keine nachweisbaren Unterschiede zwischen den drei Testsubstanzen (Abb. 8, Tabelle 9).

Blutdruckamplitude:

Der Ruhewert lag 45 Minuten nach der Medikamenteneinnahme um 7 - 9 mm Hg unter dem Wert für Placebo für beide β -Rezeptorenblocker. Bei Placebo trat keine Veränderung ein.

Bei der Belastung war die Amplitude bei den β -Rezeptorenblockern um 11 - 14 mm Hg kleiner als der Wert nach Gabe des Placebo. Mit der Varianzanalyse wurden insgesamt Mittelwertunterschiede festgestellt, die sich mit dem TUKEY-Test mit $p < 0,01$ für Propranolol und $p < 0,05$ für Alprenolol gegenüber Placebo lokalisieren liessen. Zwischen beiden β -Rezeptorenblockern sind zwar geringe Unterschiede im Kurvenverlauf zu erkennen. Diese liessen sich jedoch statistisch nicht sichern (Abb. 9, Tabelle 10).

PQ-Zeit:

Die Ruhewerte ändern sich bei allen drei Versuchsreihen nicht auffällig. Bei der Belastungsphase war die Verkürzung der PQ-Zeit für die beiden β -Rezeptorenblocker nicht so stark wie nach Gabe des Placebo ausgeprägt. Mit der Varianzanalyse liess sich insgesamt ein auffälliger Mittelwertunterschied ($p < 0,05$) nachweisen. Mit dem TUKEY-Test konnte dieser für Alprenolol gegen Placebo genauer lokalisiert werden. Aus dem Kurvenverlauf sieht man auch einen Unterschied zwischen den beiden β -Rezeptorenblockern, der aber nicht statistisch nachweisbar war (Abb. 10, Tabelle 11).

V Diskussion

In einem einfachen Blindversuch wurden die beiden β -Rezeptorenblocker Propranolol und Alprenolol miteinander und mit einem Placebo im Ergometerversuch vergleichend untersucht. Für die Versuchsreihe stellten sich neun kreislaufgesunde Studenten freiwillig zur Verfügung. Alle haben die Versuche gut toleriert. Über Beschwerden wurde nicht geklagt und ausser leichtem Schwindelgefühl bei einem Probanden nach der Tretarbeit kamen keine Nebenwirkungen zur Beobachtung.

Die Dosis von 40 mg Propranolol (Dociton ^R) bzw. 100 mg Alprenolol (Aptin ^R) p.o. erwies sich nach 45 minütiger Resorptionszeit bei allen Probanden als wirksam.

Während bei der intravenösen Applikation die beiden β -Rezeptorenblocker Propranolol und Alprenolol in gleichen Dosen auch äquieffektiv sind, muss man oral z.B. 40 mg Propranolol (Dociton ^R) und 100 mg Alprenolol (Aptin ^R) verabreichen, um äquieffektive Wirkungen zu erzielen (1, 6, 28, 30, 62).

Dass Propranolol die Ruhfrequenz senkt, ist bereits von anderen Autoren beschrieben worden (19, 21, 23, 24, 27, 34, 36, 52 53); auch durch Alprenolol wird die Ruhfrequenz leicht gesenkt. Diese Ergebnisse stehen damit mit den Befunden anderer Autoren im Einklang (6, 8, 25, 61). Dagegen können die Befunde der Autoren, die bei Alprenolol keine Frequenzsenkung sahen (1, 2, 22, 28) nicht bestätigt werden.

Die Belastungsherzfrequenz steigt unter der Wirkung der β -Rezeptorenblocker nicht auf so hohe Werte an wie nach Gabe eines Placebo. Ihr Verhalten steht somit mit anderen Untersuchungsergebnissen im Einklang (6, 16, 23, 24, 62).

Auf diesem geringeren Frequenzanstieg bei gleicher Leistung darf auch die Wirkung der β -Rezeptorenblocker bei Angina pectoris-Patienten zurückgeführt werden, da eine niedrigere Frequenz auch mit geringerer Herzarbeit verbunden ist, so dass die Sauerstoffversorgung günstiger und somit die Herzarbeit ökonomischer wird (23, 42).

Nach E. LANG et al (34) hängt der Sauerstoffbedarf des Herzmuskels von drei Faktoren ab: 1) Wandspannung, 2) Kontraktilität, 3) Herzfrequenz. Nach der Gabe von β -Rezeptorenblockern sinkt zwar die Herzfrequenz, aber der Ventrikel füllt sich besser und somit steigt die Wandspannung an. Dies wäre andererseits eine Erklärung für andere Untersuchungsergebnisse, nach denen die β -Rezeptorenblocker keine Verbesserung bei Angina pectoris bewirken (42).

Zur Bestimmung der Leistungsfähigkeit des Herz-Kreislaufsystems haben E.A. MÜLLER und K. KARRASCH (46 - 49) ein Verfahren angegeben, bei dem die Leistungspulssumme und die Erholungspulssumme miteinander verglichen werden. Dabei ist die Leistungspulssumme die Summe der Herzaktionen in der Belastungsphase, die über der Ruheherzfrequenz liegen; das gleiche gilt auch für die Erholungspulssumme. Legt man die von E.A. MÜLLER (49) gefundenen Werte zugrunde, so bedeutete die Belastung mit 100 Watt für keinen der Probanden eine übermäßige Anstrengung, zumal sich der Kreislauf schon nach zweiminütiger Belastung im steady state befand. Die Leistungspulssumme war bei beiden β -Rezeptorenblockern kleiner als bei Placebo (Abb. 11), während die Erholungspulssumme nur nach Propranolol deutlich kleiner gegenüber Alprenolol und Placebo war.

Die Mittelwerte für den systolischen Blutdruck lagen bei beiden Versuchsreihen mit β -Rezeptorenblockern unter dem Wert nach Gabe des Placebo, der für den Ruhezeitpunkt unverändert blieb. Dies bestätigt die Befunde anderer Untersucher (8, 16, 19, 26, 29), steht aber im Widerspruch zu anderen Ergebnissen, wonach Alprenolol keine Blutdrucksenkung hervorrufen soll (1, 2, 22).

Der diastolische Blutdruck zeigt keine Abhängigkeit von der β -Rezeptorenblockade (23, 26). Somit ist das Verhalten der Blutdruckamplitude von dem des systolischen Blutdruckes abhängig.

Während der Belastungsphase war der Blutdruckanstieg bei beiden β -Rezeptorenblockern geringer als im Versuch mit Placebo. Dieser Befund entspricht anderen Ergebnissen (62, 66).

Die Veränderungen der PQ-Zeit zeigen ein umgekehrt proportionales Verhalten im Vergleich zur Herzfrequenz.

Betrachtet man das Blutdruckverhalten und die Herzfrequenz bei diesen submaximalen Leistungen, so kann dies mit einer "Ökonomisierung" der Herzarbeit in Zusammenhang gebracht werden (5, 40). Trotzdem muss die maximale Herzleistung als herabgesetzt angesehen werden, da der Herzmuskel für schnelle Anpassungen an grosse Leistungen ohne den adrenergen Antrieb nicht auskommt (6, 17).

Diese anzunehmende "Ökonomisierung" kommt auch in den subjektiven Angaben der Probanden über die Schwere der geleisteten Arbeit zum Ausdruck. 5 Probanden gaben für den Tag, an dem sie einen β -Rezeptorenblocker erhalten hatten, an, dass ihnen das Treten sehr leicht gefallen sei.

Dagegen wurde für die Arbeit bei vorheriger Gabe von Placebo von 3 Versuchspersonen erwähnt, dass es anstrengend gewesen sei. Nur einmal wurde die Arbeit mit einem β -Rezeptorenblocker als schwer empfunden. Diese Erschwerung wurde auch von einer anderen Untersuchergruppe beschrieben (21).

Zur vergleichenden Beurteilung des Herzminutenvolumens an ein und demselben Probanden kann die von G. Liljestrand angegebene Bestimmung des reduzierten Amplituden-Frequenz-Produktes herangezogen werden (37). Wie gezeigt werden konnte, stehen die so gewonnenen Werte gut mit Ergebnissen, die durch andere Methoden (sphygmographisches Verfahren) gewonnen wurden, im Einklang (10, 64).

Bei dieser Methode ergibt sich für beide β -Rezeptorenblocker eine Senkung des Herzminutenvolumens in Ruhe, womit sich andere Untersuchungsergebnisse bestätigen lassen (19, 21, 28). Für Alprenolol wurde aber auch sowohl das Gleichbleiben (28) wie auch ein Anstieg des Herzminutenvolumens beschrieben (22). Bei der Belastung steigt der Wert des Herzminutenvolumens für Placebo um den Faktor 2,5 an, während bei vorheriger β -Rezeptorenblockade die Werte nur um den Faktor 2 zunahmen. Diese Unterschiede sind mit den Varianzanalysen mit $p < 0,05$ auffällig und lassen sich für β -Rezeptorenblocker gegenüber Placebo mit dem TUKEY-Test nachweisen (Tabelle 12, Abb. 12).

Betrachtet man die einzelnen Ergebnisse für die Messgrößen wie Herzfrequenz, systolischer und diastolischer Blutdruck, Blutdruckamplitude, PQ-Zeit, Leistungs- und Erholungsplussumme sowie das reduzierte Amplituden-Frequenz-Produkt, so ergibt sich,

dass zwischen dem gut erforschten β -Rezeptorenblocker Propranolol und Alprenolol, das als β -Rezeptorenblocker mit "intrinsic activity" gilt, keine Unterschiede bei einer Fahrradergometerbelastung mit 100 Watt am liegenden Probanden zu finden sind. Im Liegen ist der adrenerge Antrieb für das Herz geringer als im Sitzen (18). Es muss also auch mit geringerem Einfluss der β -Rezeptorenblockade gerechnet werden, so dass kleine Abweichungen in der Fehlerbreite physikalischer Messmethoden untergehen können.

Andererseits darf aufgrund des weitgehend gleichgrossen Einflusses der beiden β -Rezeptorenblocker auf die Herzkreislaufdynamik auch auf die Äquieffektivität der angewandten Dosen der beiden oral verabreichten Pharmaka geschlossen werden.

Die Ergebnisse dieser Versuchsreihe stimmen mit anderen klinischen Untersuchungen überein (8), stehen aber zu den pharmakologischen Versuchsergebnissen der Autoren im Widerspruch, die eine "intrinsic activity" und somit auch eine geringere negative Beeinflussung des Herz-Kreislaufsystems bei Alprenolol gefunden haben (1, 2).

VI Zusammenfassung

Die Wirkung zweier β -Rezeptorenblocker wurde vergleichend bei 9 kreislaufgesunden Studenten im Ergometerversuch untersucht. Es wurden verschiedene Herz-Kreislauf-Parameter ausgewertet (Herzfrequenz, systolischer und diastolischer Blutdruck, Blutdruckamplitude, PQ-Zeit, Leistungspulssumme, und Erholungspulssumme, reduziertes Amplituden-Frequenz-Produkt).

Dabei wurden 100 mg Alprenolol (Aptin^R), 40 mg Propranolol (Dociton^R) und ein Placebo oral und in Form eines Blindversuches appliziert.

Die Herzfrequenz wurde durch Propranolol gegenüber dem Placebowert auffällig gesenkt. Bei der Gabe von Alprenolol trat ebenfalls eine deutliche Frequenzabnahme auf, die sich aber nicht statistisch sichern liess.

Das Verhalten des systolischen Blutdruckes wurde von beiden β -Rezeptorenblockern beeinflusst; es kam zu einem signifikant geringerem Druckanstieg in der Belastungsphase als bei den Versuchen mit dem Placebo.

Der diastolische Blutdruck zeigte keine Beeinflussbarkeit durch die β -Rezeptorenblocker.

Die PQ-Zeit wird durch Alprenolol in der Belastungsphase etwas weniger stark verkürzt als durch Propranolol. Beide β -Rezeptorenblocker bewirken jedoch eine deutlich geringere Verkürzung gegenüber dem Placebo.

Das Herzminutenvolumen (gemessen mit Hilfe des reduzierten Amplituden-Frequenz-Produkt nach G. Liljestrand und E. Zander (37) wurde von beiden β -Rezeptorenblockern im Vergleich zu den Werten beim Placebo statistisch auffällig gesenkt.

Insgesamt konnte somit zwischen beiden β -Rezeptorenblockern bei äquieffektiven Dosen kein Unterschied des Herz-Kreislaufverhaltens im Ergometerbelastungsversuch bei Belastung mit 100 Watt gefunden werden.

VII Graphischer und tabellarischer Anhang

Erklärung zu den Abbildungen 6 bis 12:

In den Abbildungen kommen die Mittelwerte $\bar{x}$ und die Standardabweichungen S zur Darstellung.

n = Zahl der Probanden

Die Zeitpunkte sind wie folgt bezeichnet

R = Ruhe, Ausgangswert

M = Wert in Ruhe 45 Minuten nach der oralen
Applikation des Versuchspräparates

↑ Belastung = Beginn der Belastung mit 100 Watt

↑ Erholung = Ende der Belastung

Der 4-Minutenwert in der Erholungsphase wurde aus technischen Gründen nicht ausgewertet.

Erklärung zu den Tabellen 7 bis 12:

Med. = Medikament

Pers. = Person

Zeitp. = Zeitpunkt

12

13 = Wechselwirkung der einzelnen Einflussgrößen

23

Rest = Reststreuungskomponente

Total = Totale Varianz

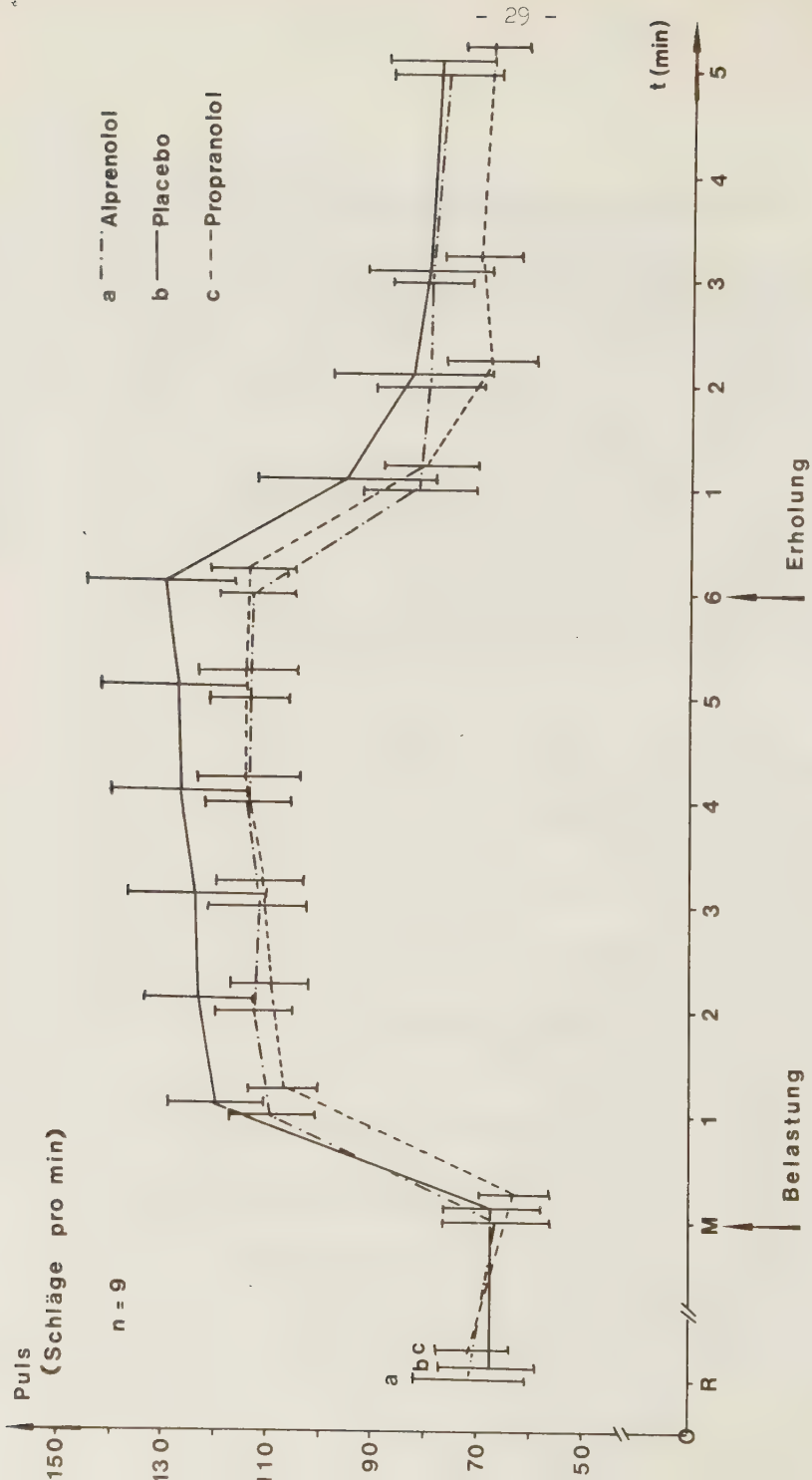
F-Wert = Prüfgrösse

* = Mittelwertsdifferenz liegt zwischen
 $T_{5\%}$ und $T_{1\%}$

** = Mittelwertsdifferenz ist grösser als $T_{1\%}$

n.s. = nicht signifikant

Abb. = Abbildung



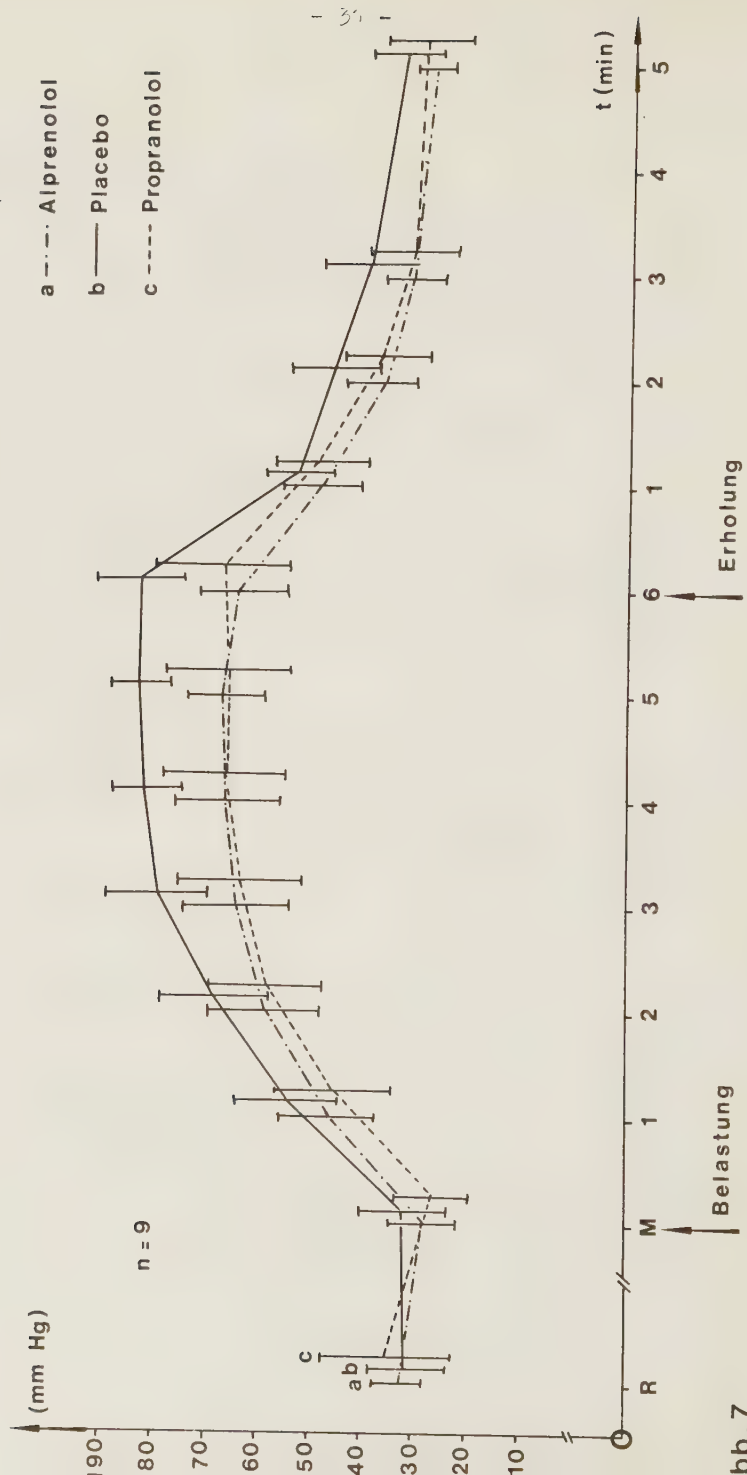
Herzfrequenz

Abb. 6

Tabelle 7: Varianzanalysen für die Herzfrequenz während der Belastung

Beteiligte Einflussgrößen	Frei- heits- grade	Summe der Abweichungs- quadrate	Mittleres Abweichungs- quadrat	F-Wert	Signifikanz
1 Med.	2	6 409.8	3 204.9	4,32	p < 0,05
2 Pers.	8	10 479.7	1 309.9	103,9	p < 0,01
3 Zeitp.	5	895.6	179.1	9,9	p < 0,01
12	16	11 863.8	741.1	58,8	p < 0,01
13	10	228.1	22.8	1,8	n.s.
23	40	723.3	18.0	1,4	n.s.
Rest	80	1 012.1	12.6		
Total	161	31 612.7			

Multiple Mittelwertsvergleiche		Medikament	Mittelwert Mittelwertsdifferenz		
nach TUKEY für die Herzfrequenz			1	2	3
*	T _{5%} = 13,5 T _{1%} = 17,7	1 Alprenolol	112.3	-	-
		2 Placebo	125.2	12,9	-
		3 Propranolol	111.5	0,8	13,7*



bb.7

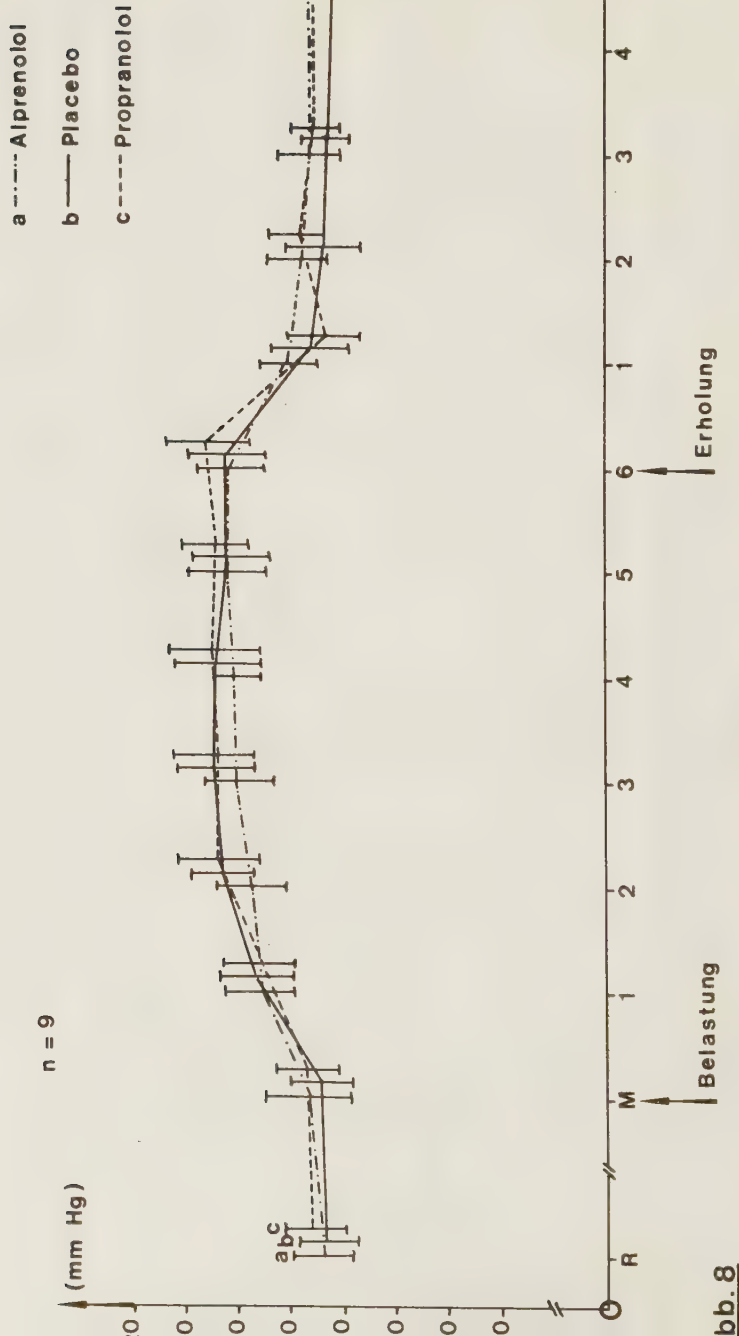
Systolischer Blutdruck

Tabelle 8: Varianzanalysen für den systolischen Blutdruck während der Belastung

Beteiligte Einflussgrößen	Frei- heits- grade	Summe der Abweichungs- quadrate	Mittleres Abweichungs- quadrat	F-Wert	Signifikanz
1 Med.	2	6 808.3	3 404.1	6,63	p < 0,01
2 Pers	8	12 613.8	1 576.7	38,5	p < 0,01
3 Zeitp.	5	10 638.4	2 127.6	115,3	p < 0,01
12	16	8 213.8	513.3	12,5	p < 0,01
13	10	499.0	49.9	1,2	n.s.
23	40	737.9	18.4	0,4	n.s.
Rest	80	3 278.7	40.9		
Total	161	42 970.2			

Multiple nach TUKEY für den systolischen Blutdruck	Mittelwertsvergleiche	Medikament	Mittelwert	Mittelwertdifferenz
		1 Alprenolol	160.7	1 2 3
		2 Placebo	174.6	- - -
		3 Propranolol	161.0	13,9* - -
				0,3 13,6*

* T_{5%} = 11,25
T_{1%} = 14,7



bb.8

Diastolischer Blutdruck

Tabelle 9: Varianzanalysen für den diastolischen Blutdruck während der Belastung

Beteiligte Einflussgrößen	Frei- heits- grade	Summe der Abweichungs- quadrate	Mittleres Abweichungs- quadrat	F-Wert	Signifikanz
1 Med.	2	329.1	164.5	0,9	n.s.
2 Pers.	8	7 564.2	945.5	52,8	p < 0,01
3 Zeitp.	5	961.7	192.3	11,5	p < 0,01
12	16	2 921.4	182.5	10,1	p < 0,01
13	10	178.1	17.8	0,9	n.s.
23	40	665.1	16.6	0,9	n.s.
Rest	80	1 437.2	17.9		
Total	161	14 057.1			

Multiple Mittelwertsvergleiche nach TUKEY für den diastolischen Blutdruck		Medikament	Mittelwert	Mittelwertsdifferenz	
		1 Alprenolol	99.3	1	2
		2 Placebo	101.6	-	-
		3 Propranolol	102.7	2,3	-
				3,4	1,1
T _{5%} = 6,7					
T _{1%} = 8,8					

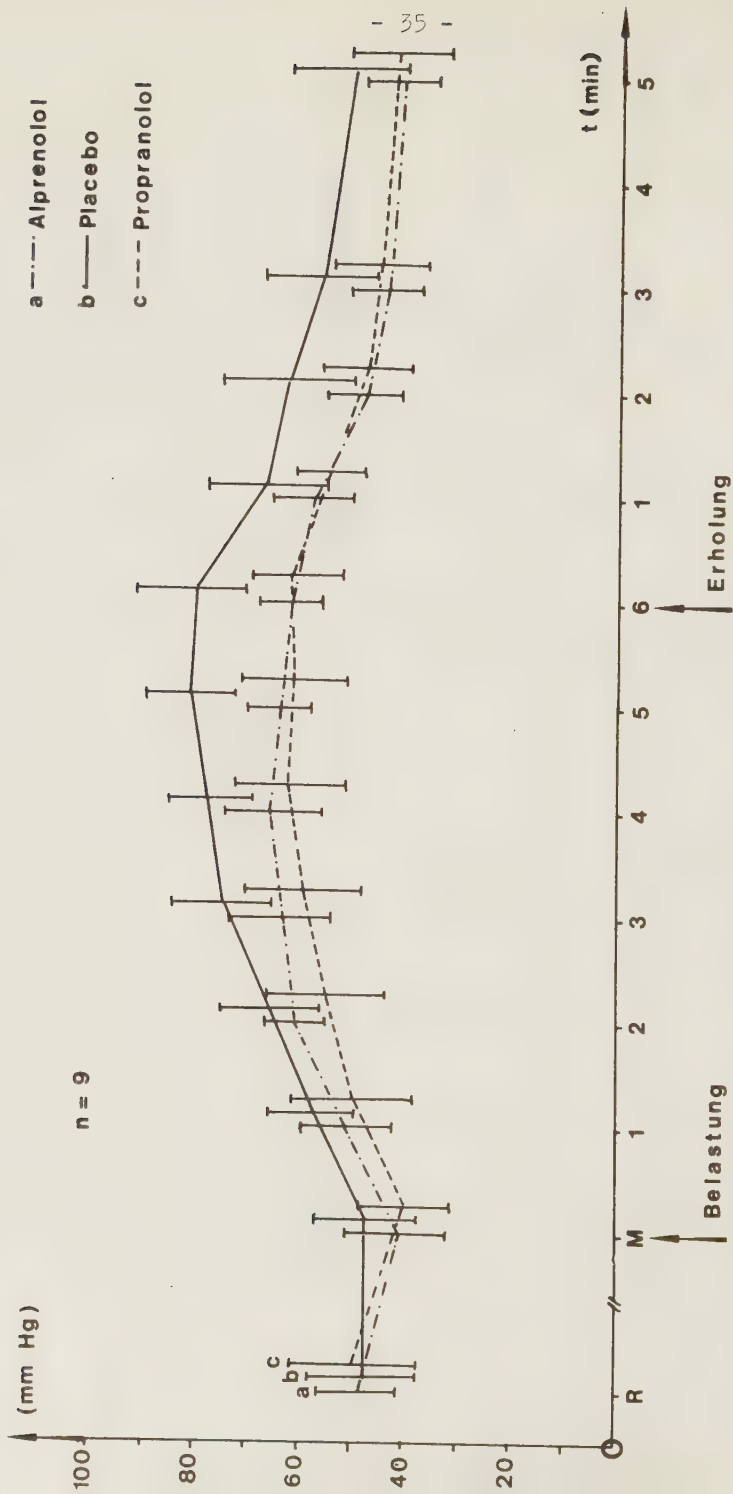


Abb. 9 Blutdruckamplitude

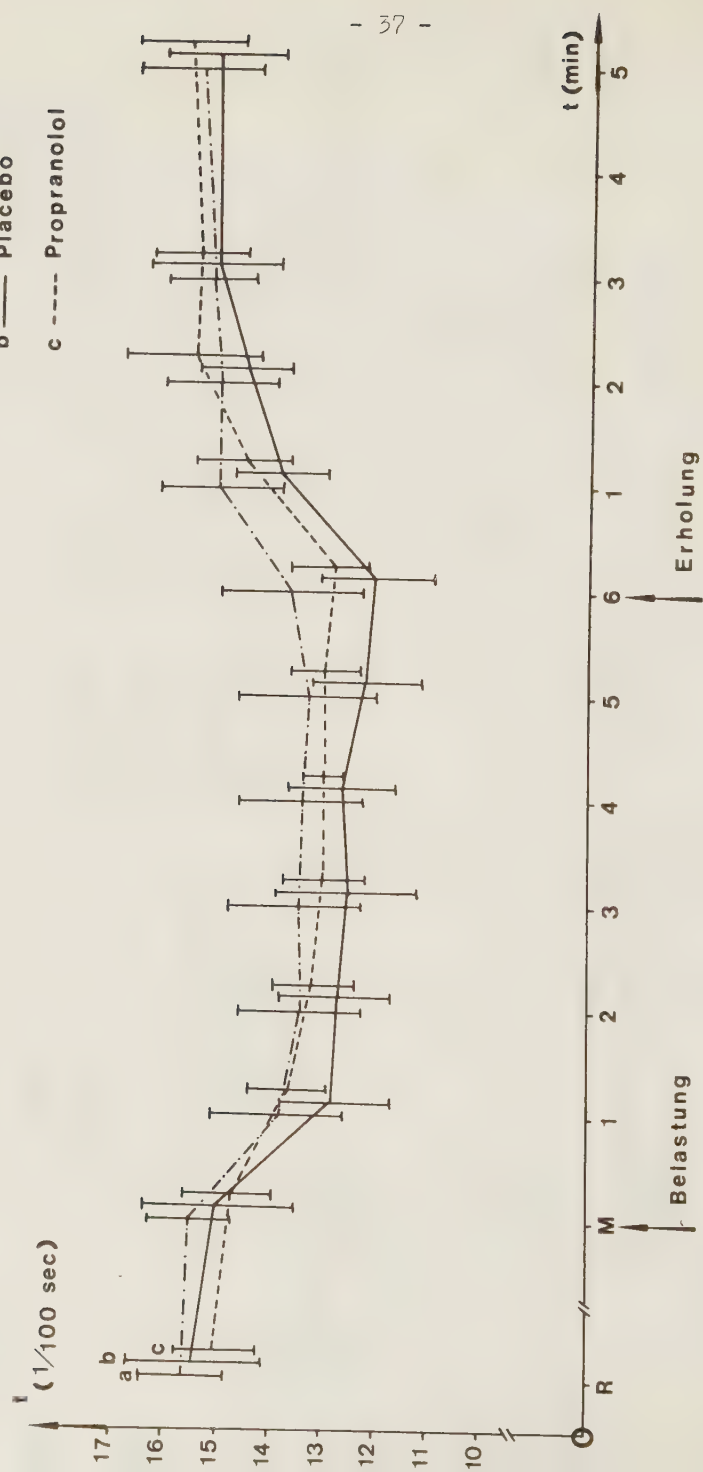
Tabelle 10: Varianzanalysen für die Blutdruckamplitude während der Belastung

Beteiligte	Frei-	Summe der	Mittleres	F-Wert	Signifikanz
Einflussgrößen	heits-	Abweichungs-	Abweichungs-		
	grade	quadrate	quadrat		
1 Med.	2	6 491.0	3 245.5	8,25	p < 0,01
2 Pers.	8	9 528.0	1 191.0	28,0	p < 0,01
3 Zeitp.	5	5 394.6	1 078.9	40,5	p < 0,01
12	16	6 293.6	393.3	9,2	p < 0,01
13	10	849.0	84.9	1,99	p < 0,05
23	40	1 066.3	26.6	0,6	n.s.
Rest	80	3 402.9	42,5		
Total	161	33 025.6			

Multiple Mittelwertsvergleiche		Medikament	Mittelwert	Mittelwertsdifferenz	
nach TUKEY für die Blutdruck-				1	2
amplitude					3
		1 Alprenolol	61,3	-	-
		2 Placebo	72,9	11,6*	-
		3 Propranolol	58,2	3,1	14,7**
*	T _{5%} = 9,8				
**	T _{1%} = 12,9				

a - - - Alprenolol
b ——— Placebo
c - - - Propranolol

n = 9



bb.10 P Q - Zeit

Tabelle 11: Varianzanalysen für die PQ-Zeit während der Belastung

Beteiligte Einflussgrößen	Frei- heits- grade	Summe der Abweichungs- quadrate	Mittleres Abweichungs- quadrat	F-Wert	Signifikanz
1 Med.	2	30.4.	15.2	4,0	$p < 0,05$
2 Pers	8	166.6	20.8.	104,0	$p < 0,01$
3 Zeitp.	5	6.5	1.3	2,4	n.s.
12	16	61.6	3.8	19,0	$p < 0,01$
13	10	3.4	0.3	1,3	n.s.
23	40	21.5	0.5	2,0	$p < 0,01$
Rest	80	21.0	0.26		
Total	161	311.3			

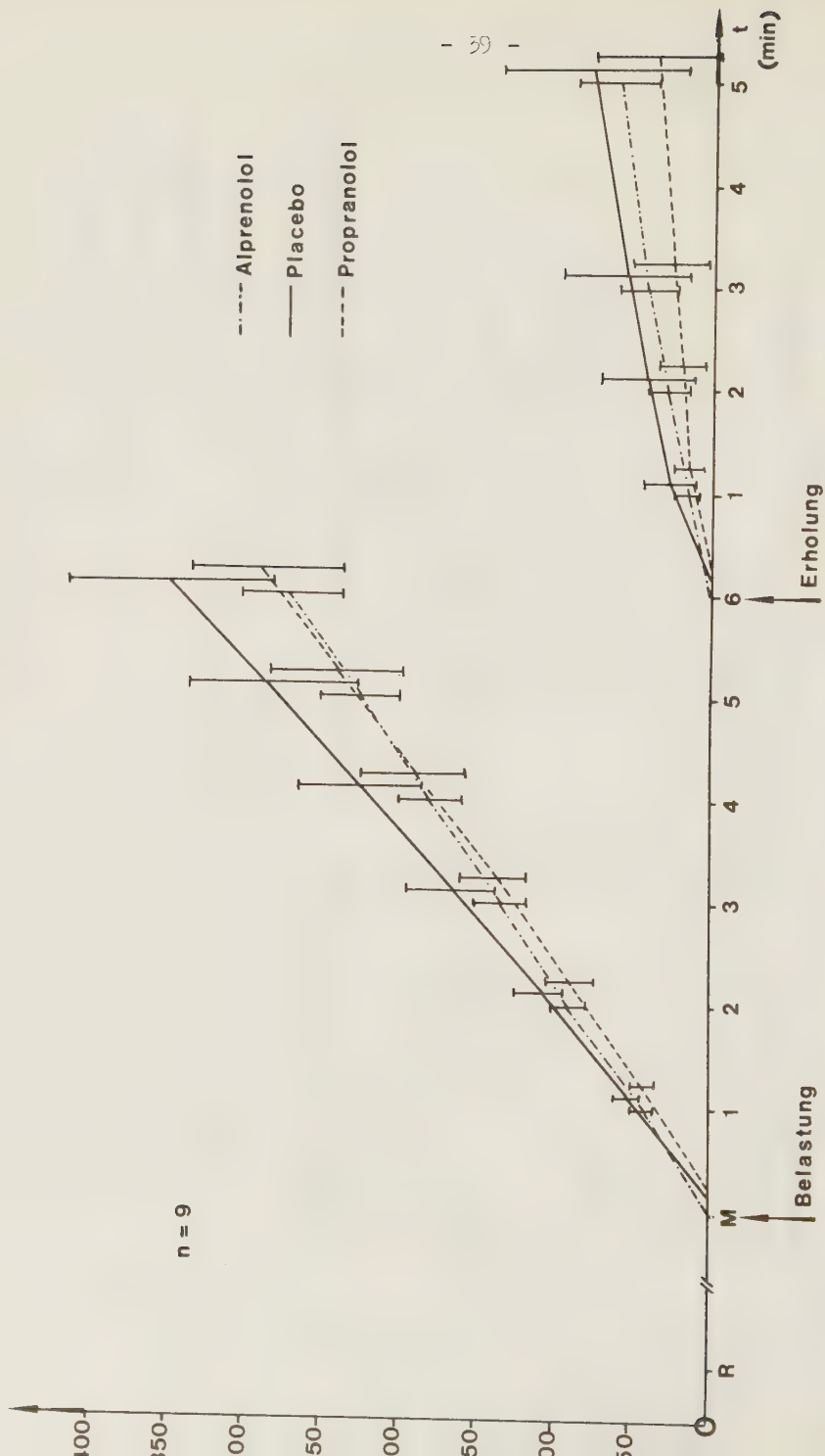
- 38 -

Multiple Mittelwertsvergleiche nach TUKEY für die PQ-Zeit

Medikament	Mittelwert	Mittelwertsdifferenz
1 Alprenolol	13.5	1 2 3
2 Placebo	12.5	- - -
3 Propranolol	31.1	1,0* - -
		0,4 0,6

* $T_5\% = 0,97$

$T_{1\%} = 1,27$



Leistungs- und Erholungssumme

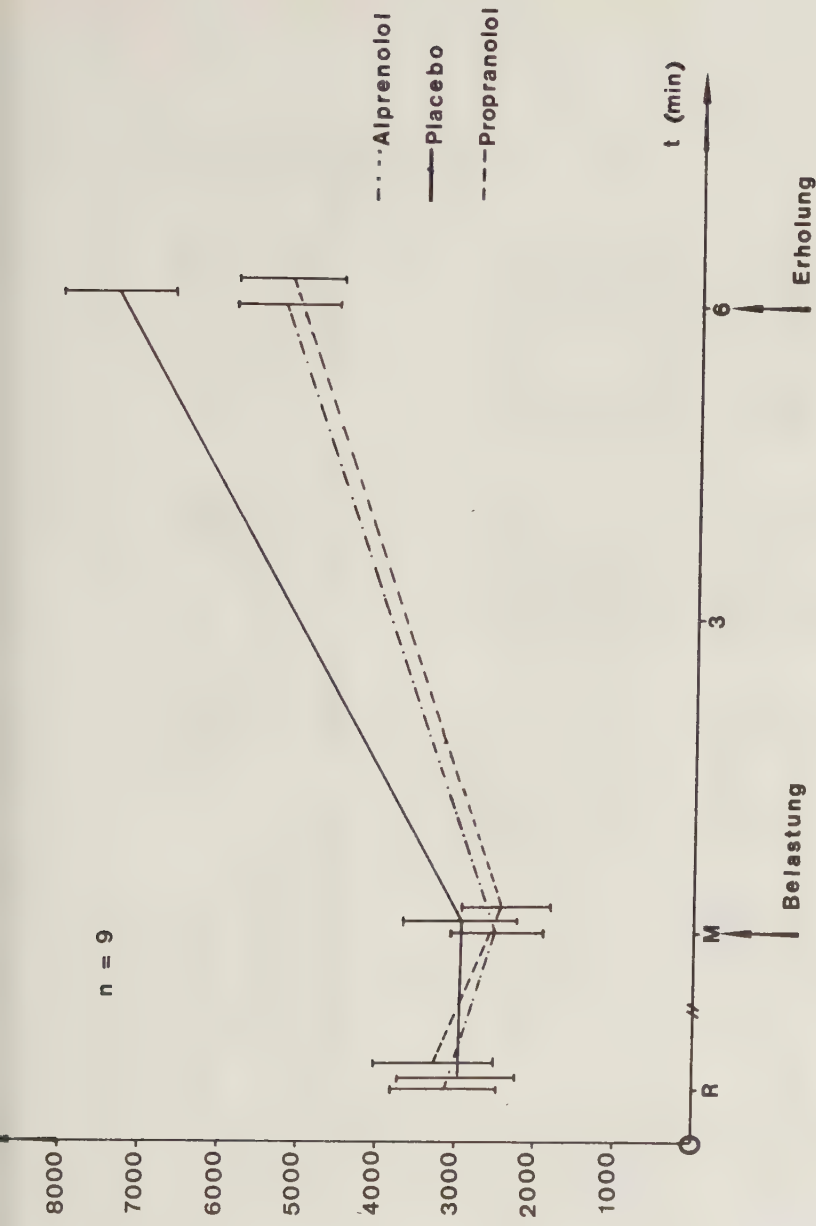


Abb.12 Reduziertes Amplituden - Frequenz - Produkt

Tabelle 12: Varianzanalysen für das reduzierte Amplituden-Frequenz-Produkt

Beteiligte Einflussgrößen	Frei- heits- grade	Summe der Abweichungs- quadrate	Mittleres Abweichungs- quadrat	F-Wert	Signifikanz
1 Med.	2	12 087 988.9	6 043 994.4	4,9	p < 0,05
2 Pers.	8	20 445 246.6	2 555 655.8	7,2	p < 0,01
3 Zeitp.	2	169 392 580.9	84 696 290.4	383,3	p < 0,01
12	16	19 727 643.7	1 232 977.7	3,4	p < 0,01
13	4	17 632 305.0	4 408 076.2	12,4	p < 0,01
23	16	3 535 274.4	220 954.6	0,6	
Rest	32	11 302 978.3	353 218.0		
Total	80	254 124 017.9			

Multiple Mittelwertsvergleiche		Medikament	Mittelwert	Mittelwertsdifferenz	
nach TUKEY für das reduzierte				1	2
Amplituden-Frequenz-Produkt		1 Alprenolol	3 605.5	-	-
		2 Placebo	4 426.2	820,7*	-
		3 Propranolol	3 608.1	2,6	818,1*

* T_{5%} = 779,9

VIII Literaturverzeichnis

- | | |
|---|---|
| 1) B. Ablad
G. Johnsson
N. Norrby
L. Sölvell | Potency and Time-Effect Relation-
ship in Man of Propranolol and
H 58/28. Comparative Studies
after Oral Administration

Acta Pharmacol. et toxicol. 1967
25, Suppl. 2, 85 - 94 |
| 2) B. Ablad
M. Brogard
L. Ek | Pharmacological Properties of
H 56/28 - a β -Adrenergic Recep-
tor Antagonist

Acta pharmacol. et toxicol. 1967,
25, Suppl. 2, 9 - 40 |
| 3) R.P. Ahlquist | A Study of The Adrenotropic
Receptors

Am J. Physiol. 153, 1948, 586 -
600 |
| 4) E.J. Ariens | Pharmacologie des adrenergen
Systems

Das Medizinische Prisma 2/70
1970, C.H. Boehringer Sohn,
Ingelheim/Rhein |
| 5) G.W. Bachmann | Beta-Blocker, eine neue Arznei-
mittelgruppe. Aktuelle Fragen
zur Anwendung

Med. Welt. 23 (N.F., 1972,
953 - 957 |

- 6) H.J. Becker
et al.

Verhalten der Herzschlagfrequenz,
der körperlichen Leistungsfähig-
keit und der peripheren Durch-
blutung bei Gesunden nach Gabe
von β -Rezeptorenblockern

Aus: Bender; Aktuelle Probleme
der β -Rezeptorenblocker
Schattauer, Stuttgart - New York,
1970

- 7) F. Bender

Zum Problem der Dosierung bei der
Behandlung von Sinustachykardien
mit Beta-Rezeptorenblockern

Med. Welt, 19, 1968, 2481 - 2483

- 8) F. Bender
E. Schmidt
et al.

Vergleichende Untersuchungen zur
negativ chronotropen Wirkung von
Aptin und Propranolol

Aus: Bender; Aktuelle Probleme
der β -Rezeptorenblockade
Schattauer, Stuttgart - New York,
1970

- 9) P. Björntorp

Klinische Untersuchungen über die
optischen Isomere eines β -Rezep-
torenblockers bei Angina pectoris

Aus: Bender; Aktuelle Probleme
der β -Rezeptorenblockade
Schattauer, Stuttgart - New York,
1970

- 16) A.W. von Eiff Erfahrungen über die Wirkung
von Aptin bei normotonen Per-
sonen unter Ruhebedingungen
und unter emotioneller Belastung
Aus: Bender; Aktuelle Probleme
der β -Rezeptorenblockade
Schattauer, Stuttgart - New York,
1970
- 17) H.J. Engel Über die Behandlung vegetativer
Herz-Kreislaufstörungen mit β -
Rezeptorenblockern. Eine Doppel-
blindstudie mit Pindolol - Viskin^R
Med.Welt. 23 (N.F.), 1972,
980 - 984
- 18) S.E. Epstein Beta-Adrenergic Receptor Blocking
E. Braunwald Drugs. Mechanismus of Action and
Clinical Applications
New Engl. J. Med., 275, 1966,
1106 - 1112
- 19) S.E. Epstein Effects of Beta-Adrenergic
B.F. Robinson Blockade on the Cardiac Response
R.L. Kahler to Maximal and Submaximal Exercise
E. Braunwald in Man
J.Clin. Invest., 44, 1965,
1745 - 1753
- 20) A. Fleckenstein Einfluss von β -Rezeptorenblockern
H.J. Döring und verwandten Substanzen auf Er-
H. Kammermeier regung, Kontraktion und Energie-
stoffwechsel der Myokardfaser
Klin. Wschr., 46, 1968, 343 - 351

- 21) K.L. Froer Belastungsinsuffizienz des
 E. König Herzens durch beta-rezeptoren-
 G Grünberg blockierende Substanzen

 Med. Klin. 64, 1969, 1663 - 1668
- 22) W. Gebhardt Wirkungsunterschiede einiger
 β -Rezeptorenblocker auf Herz-
 und Kreislaufdynamik in Ruhe
 und bei Ergometerbelastung

 Aus: Bender; Aktuelle Probleme
 der β -Rezeptorenblockade

 Schattauer, Stuttgart - New York,
 1970
- 23) W. Gebhardt Herz- und Kreislaufdynamik nach
 H. Reindell medikamentöser Beta-Rezeptoren-
 K. König blockade
 Chr. Büchner Verh. dtsch. Ges. Kreisl. Forsch.,
 31, 1965, 99 - 107
- 24) E.F. Gersmeyer Beta-Rezeptorenblockade in
 H. Spitzbarth klinischer Pharmakologie und
 Therapie

 Med. Welt, 18, 1967, 764 - 780
- 25) D. Gibson Erfahrungen mit Trasicor, Aptin
 und dem neuen β -Rezeptorenblocker
 ICI 50172 beim Belastungstest

 Aus: Bender; Aktuelle Probleme
 der β -Rezeptorenblockade

 Schattauer, Stuttgart - New York,
 1970

- 26) A. Hardewig Zur Herzdynamik unter Behandlung mit β -Rezeptorenblockern
Aus: Bender; Aktuelle Probleme der β -Rezeptorenblockade
Schattauer, Stuttgart - New York, 1970
- 27) W.S. Harris Effects of Adrenergic Receptor Activation and Blockade on the Systolic Preejection Period, Heart Rate and Arterial Pressure in Man
J. Clin. Invest. 46, 1967, 1704 - 1714
- 28) G. Johnsson Vergleichende hämodynamische Untersuchungen am Menschen mit 2 β -Rezeptorenblockern
Aus: Bender; Aktuelle Probleme der β -Rezeptorenblockade
Schattauer, Stuttgart - New York, 1970
- 29) M. Kaltenbach Zur Behandlung der Koronarsuffizienz mit β -Sympathikolytika
N. Guldner
Aus: Dengler; Die therapeutische Anwendung β -sympathikolytischer Stoffe
Schattauer, Stuttgart - New York, 1972
- 30) M. Kaltenbach Zur Therapie der Angina pectoris
H.J. Becker mit Beta-Rezeptorenblockern
V. Graef
H. Hunscha Med. Klin., 65, 1970, 494 - 500

- 31) M. Kaltenbach Beurteilung der Leistungsreserven
von Herzkranken mit Hilfe von
Stufenbelastung
Boehringer Mannheim GmbH, 1968
- 32) E. Köhler β -Rezeptorenblocker:
Pharmakologie und Therapie
Herz/Kreisl. 4. Jg. 1972, 12 - 18
- 33) G. Kuschinsky Pharmakologie
H. Lüllmann Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1970
- 34) E. Lang Zur klinischen Pharmakologie der
W. Haas Beta-Sympathikolyse. (Eine ver-
J. Heck gleichende Prüfung von LB 46 und
Propранolol)
Med. Klin. 65, 1970, 2206 - 2211
- 35) D. Lerche Kontrollierte Prüfung des Beta-
Rezeptorenblockers Kö 592 bei
Angina pectoris-Patienten
Deutsches Medizinisches Journal
22, 1971, 455 - 462
- 36) C.M. Lewis Beta Adrenergic Blockade
A. Brink Hemodynamics and Myokardial Energy
Metabolism in Patients with
Ischemic Heart Disease
J. cardiolog. 21, 1968, 846 - 859
- 37) G. Liljestrand Vergleichende Bestimmung des Mi-
E. Zander nutenvolumens des Herzens beim
Menschen mittels der Stickoxydul-
methode und durch Blutdruckmessung
Z. exper.Med. 59, 1928, 105 - 122

- 38) J.W. Linhart
E. Braunwald
J. Ross
Determinants of the Duration of
the Refractory Period of the
Atrioventricular Nodal System
in Man
J. Clin. Invest. 44, 1965, 883 -
890
- 39) G. Lohmöller
H. Lydtin
Das hyperkinetische Herzsyndrom
Fortschritt der Medizin, 89 Jg.
1971, 964 - 867
- 40) H. Lydtin
Die medikamentöse Blockade der
adrenergen β -Rezeptoren
Dtsch.med. Wschr., 92, 1967,
401 - 405
- 41) H. Lydtin
 β -Rezeptorenblocker
Ergebnisse der Inneren Medizin
und Kinderheilkunde
N.F. 30, 1970, 96 - 158
- 42) H. Lydtin
Behandlung der coronaren Herz-
krankheit mit β -Rezeptoren-
blockern
Internist 13, 1972, 373 - 379
- 43) E. Marmo
Spektren spezifischer und un-
spezifischer Wirkungen verschie-
dener neuer β -Adrenolytika
Aus: Bender; Aktuelle Probleme
der β -Rezeptorenblockade
Schattauer, Stuttgart - New York,
1970

- 44) W. Meesmann Angriffspunkte der medikamentösen Therapie der Koronarinsuffizienz

Aus: Dengler; Die therapeutische Anwendung β -sympathikolytischer Stoffe

Schattauer, Stuttgart - New York, 1972
- 45) H. Mellerowicz Ergometrie

Verlag Urban & Schwarzenberg
München-Berlin, 1962
- 46) E.A. Müller Ein Leistungs-Pulsindex als Mass der Leistungsfähigkeit

Arbeitsphysiologie, 14, 1950, 271 - 284
- 47) E.A. Müller Erholungszuschläge bei Arbeitswechsel
W. Rohmert

Forschungsberichte des Landes Nordrhein-Westfalen, Nr. 768, 1959
- 48) E.A. Müller Die Messung der körperlichen Leistungsfähigkeit mit einem einzigen Prüfverfahren

Forschungsbericht des Landes Nordrhein-Westfalen, Nr. 1031, 1961

- 49) E.A. Müller
K. Karrsch
Wie kann der Werksarzt die körperliche Leistungsfähigkeit messen?
Zentralblatt für Arbeitsmedizin
3. Band, 1953, 37 - 40
- 50) E. Muscholl
Pharmakologische Grundlage der Therapie mit Hemmstoffen adrenerger Rezeptoren
Hippokrates, 41, 1970, 366 - 377
- 51) E. Muscholl
Adrenerge α - und β -Rezeptoren und ihre spezifischen Hemmstoffe
Klin. Wschr. 46, 1968, 113 - 119
- 52) J.O. Parker
R.O. West
S. Di Goglio
Hemodynamic Effects of Propranolol in Coronary Heart Disease
Amer.J.Cardiol. 21, 1968, 11 - 19
- 53) B.N.C. Prichard
P.M.S. Gillam
Assessment of Propranolol in Angina Pectoris
British Heart Journal 33, 1971, 473 - 480
- 54) C.E. Powell
I.H. Slater
Blocking of inhibitory adrenergic receptors by dichloro analog of isoproterenol
J.Pharmacol. exp. Ther., 122, 1958, 480 - 488
- 55) K.A. Rosenkranz
A. Drews
Über eine modifizierte Ableitungsmethode zur Registrierung von Brustwandelektrokardiogrammen während dosierter körperlicher Belastung
Z.Kreisl. Forsch. 53, 1964, 615 - 618

- 56) K.A. Rosenkranz Behandlung sympathikotoner
Fehlregulationen mit Viskén^R
Münch. med. Wschr. 114, 1972,
Nr. 24, 1154 - 1158
- 57) H. Roskamm Hämodynamik und Kontraktilität
in Ruhe und während körperlicher
Belastung bei β -Sympathikolyse
Aus: Dengler[¶] Die therapeutische
Anwendung β -sympathikolyti-
sche Stoffe
Schattauer, Stuttgart - New York,
1972
- 58) S. Saameli Die pharmakologische Charakteri-
sierung β -sympathikolytischer
Substanzen
Aus: Dengler; Die therapeutische
Anwendung β -sympathikolyti-
scher Stoffe
Schattauer, Stuttgart - New York,
1972
- 59) G. Sandler Clinical Evaluation of Practolol,
a New Cardioselectiv Beta-Blocking
Agent in Angina Pectoris
Brit. Med. J. 2, 1970, 399 - 402
- 60) D. Schneider Pharmakotherapie psychosomatischer
D. Bürgin Kreislaufstörungen
F. Gnirss Herz/Kreisl. 3. Jg., 1971, 6 - 8

- 61) M. Schönbeck
H.P. Krayenbühl
P. Wirz
W. Rutishauser
Wirkung von Isoproterenol auf
die Hämodynamik und Kontraktili-
tät des linken Ventrikels vor
und nach Gubernale
Schweiz.med. Wschr., 101, 1971
1061 - 1067
- 62) B.J. Sealey
J. Liljedal
G. Nyberg
B. Ablad
Acute Effects of Oral Alprenolol
on Exercise Tolerance in Patients
with Angina Pectoris
Brit. Heart J., 33, 1971, 481 - 488
- 63) E.H. Sonnenblick
E. Braunwald
J.F. Williams
G. Glick
Effects of Exercise on Myocardial
Force-Velocity Relations in Intact
Unanesthetized Man: Relative Roles
of Changes in Heart Rate,
Sympathetic Activity and Ventri-
cular Dimension
J.clin. Invest. 44, 1965,
2051 - 2062
- 64) H. Spitzbarth
Bedeutung und Wert physikalischer
Methoden zur Bestimmung von Kreis-
laufgrößen und des Herzminuten-
volumens für die Klinik
Ärztl. Forsch. 15, 1961, 420 - 429
- 65) S.A. Stephen
Unwanted Effects of Propranolol
Am.J.Cardiol., 18, 1966, 463 - 468
- 66) W. Teichmann
Beta-Blockade in der Therapie des
Herzschmerzes
Herz/Kreisl. 3.Jg. 1971, 92 - 96

An dieser Stelle möchte ich mich recht herzlich bei Prof. Spitzbarth für die Überlassung des Themas und die nette Betreuung bedanken.

Prof. Michaelis danke ich für die kurze und sachliche Beratung in den statistischen Fragen und für die Auswertung der Versuchsergebnisse.

Nicht zuletzt bedanke ich mich bei Frau Kemmerter für ihre Hilfe bei der technischen Durchführung der Versuche.

Lebenslauf

Am 15. März 1948 wurde ich als Sohn des
Dipl.-Ing. Wolfgang Baer und seiner Ehefrau
Margarete geb. Roth in Varel, Kreis Oldenburg
geboren.

Wir verlegten unseren Wohnsitz nach Hannover und
von da aus 1950 nach Heidenheim/Brz.

Dort habe ich von 1955 bis 1959 die Grundschule und
von 1959 bis 1967 das Hellenstein-Gymnasium besucht,
wo ich dann im Juni 1967 die Reifeprüfung ablegte.

Vom Militärdienst zurückgestellt, begann ich im Wintersemester 1967/68 das Studium an der naturwissenschaftlichen Fakultät der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz. Am Ende des ersten Semesters legte ich dann eine Umschreibeprüfung ab und wurde damit in die medizinische Fakultät immatrikuliert.

Im September 1968 bestand ich das Vorphysikum und im Frühjahr 1970 das Physikum.

Das klinische Studium an der Universität in Mainz habe ich durch einen Aufenthalt an der Universitätsklinik in Graz im Wintersemester 1970/71 unterbrochen.

Am 27. Juni 1973 konnte ich das Staatsexamen mit der Note "sehr gut" in Mainz ablegen. Die Promotion erfolgte am 24. Oktober 1973.

Nun arbeite ich als Medizinal-Assistent im Kreiskrankenhaus Heidenheim in einer Chirurgischen Abteilung.

Heidenheim, den 10. November 1973

